

S11.761

10/511761

(12) NACH DEM VERTRAG VON 20. SEPTEMBER 1970 FÜR DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG



(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
13. November 2003 (13.11.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/093201 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 2/86, (74) Gemeinsamer Vertreter: **BASF AKTIENGESELLSCHAFT**; 67056 Ludwigshafen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/04288

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. April 2003 (25.04.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
102 19 201.4 29. April 2002 (29.04.2002) DE

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **BASF AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 67056 Ludwigshafen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **PARKER, Robert** [GB/DE]; Q 2, 9-10, 68161 Mannheim (DE). **REINHARD, Robert** [DE/DE]; Wielandst. 30, 67065 Ludwigshafen (DE).

(54) **Title:** METHOD FOR PRODUCING ORGANIC ALKYNE COMPOUNDS

A1

(54) **Bezeichnung:** VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON ORGANISCHEN ALKINVERBINDUNGEN

WO 03/093201

(57) **Abstract:** The invention relates to a method for producing organic alkyne compounds of formula (I), X-C≡C-Y. According to said method, organic halogen compounds of formula (Ia), X-Hal, are reacted with organic terminal alkyne compounds of formula (Ib), H-C≡C-Y, X and Y representing the same or different organic radicals and Hal representing chlorine or bromine, in inert solvents under the action of microwave radiation, in the presence of at least one metallic compound and at least one base.

(57) **Zusammenfassung:** Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel (I), X-C≡C-Y, durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel (Ia), X-Hal, mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel (Ib), H-C≡C-Y, wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten und Hal für Chlor oder Brom steht, in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung, in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base.

## Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen

## Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel I



10

durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



15 mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib



20 wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten und Hal für Chlor oder Brom steht, in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung, in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base.

Unter den üblichen Bedingungen der Sonogashira-Reaktion werden 25 Aryl- oder Alkenylhalogenide unter Katalyse mit Palladium- und Kupfersalzen bei erhöhter Temperatur mit terminalen Alkinverbindungen zu entsprechend substituierten Alkinverbindungen umgesetzt.

30 Eine deutliche Herabsetzung der Reaktionsdauer lässt sich erzielen, wenn man die Umsetzung unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung durchführt.

So beschreiben J.-X. Wang et al. (J. Chem. Research (S), 2000, S. 35 536 - 537) Umsetzungen von verschiedenen terminalen Alkinen mit organischen Iodverbindungen in Gegenwart von Kupfer(I)iodid/Triphenylphosphin und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid (DMF). Die in dieser Publikation in Tabelle 2 aufgeführte Gegenüberstellung der Umsetzungen, einerseits unter Rückfluss des DMF, andererseits 40 unter Einwirkung einer Mikrowellenstrahlungsquelle mit einer Leistung von 375 W, zeigt in eindrucksvoller Weise, dass, bei vergleichbaren Ausbeuten, in letzterem Fall die Reaktionen um Faktoren von 48 bis 144 schneller verlaufen als in ersterem Fall.

45 Untersuchungen zur lösungsmittelfreien Umsetzung von Aryl-, Heteroaryl- und Vinyliodiden mit terminalen Alkinen in Gegenwart von Palladium/Kupfer(I)iodid/Triphenylphosphin und auf Aluminiumoxid

geträgertem Kaliumfluorid unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung sind von G.W. Kabalka et al. (Tetrahedron Lett. 41, 2000, S. 5151 - 5154) durchgeführt worden. Die Autoren erwähnen hierbei (S. 5152), dass Arylchloride und -bromide nicht reagierten und 5 die Ausgangsmaterialien unverändert zurückerhalten worden seien.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich auch organische Chlor- und Bromverbindungen in guten bis sehr guten Ausbeuten mit terminalen organischen Alkinverbindungen zu Alkinderivaten 10 umsetzen lassen.

Dementsprechend wurde ein Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen der Formel I



durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der Formel Ia



20 mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib



25 wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste bedeuten,

in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung,

30 in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens einer Base, gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass Hal für Chlor oder Brom steht.

35 Unter inerten Lösungsmitteln sind hierbei solche Flüssigkeiten oder Flüssigkeitsgemische zu verstehen, welche unter den Umsetzungsbedingungen weder mit den Edukten noch mit den Produkten reagieren.

40 Insbesondere handelt es sich bei solchen inerten Lösungsmitteln um polare, aprotische Flüssigkeiten, da bei Verwendung von protischen Flüssigkeiten mit unerwünschten, durch Protonierung ausgelösten Nebenreaktionen gerechnet werden muss.

45 Vereinfachend wird im Folgenden auch dann von "Lösungsmittel" bzw. von "lösen" usw. gesprochen, selbst wenn im Einzelfall beispielsweise die verwendete(n) Base(n) oder Metallverbindung(en)

nicht vollständig gelöst sind, sondern in Suspension (oder Emulsion) vorliegen.

Als Metallverbindungen kommen vorzugsweise solche in Betracht, 5 welche ein Metall ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Titan, Zirkonium, Hafnium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium, Nickel, Palladium, Platin, Kupfer, Silber, Gold, Zink, Cadmium und Quecksilber enthalten. Besonders bevorzugt werden Kupferverbindungen verwendet. 10

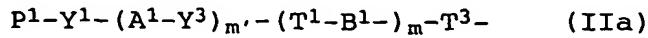
Hervorzuheben sind als Metallverbindungen die Halogenide, insbesondere die Chloride und Bromide, aber auch die Iodide, der genannten Metalle. Sofern diese Halogenide Addukte mit Triaryl- 15 phosphinen, wie beispielsweise Triphenylphosphin, bilden, werden sie in vorteilhafter Weise in Form dieser Addukte verwendet.

Als Metallverbindungen sollen darüberhinaus auch Metalle selbst, insbesondere die bereits genannten Metalle in elementarer Form 20 verstanden werden. Des Weiteren können auch Kombinationen mehrerer Metallverbindungen, mehrerer Metalle, aber auch Kombinationen von Metallen und Metallverbindungen zur Verwendung kommen. Die in der Umsetzung katalytisch aktive metallhaltige Spezies muss nicht notwendigerweise mit den eingesetzten Metallverbindungen identisch sein, sondern kann auch erst durch Reaktion mit den Edukten 25 und/oder der Base/den Basen in situ entstehen.

Unter organischen Resten X und Y sind gesättigte oder ungesättigte Kohlenwasserstoffreste, sowie Kohlenwasserstoffreste zu 30 verstehen, welche sowohl gesättigte als auch ungesättigte Molekülteile enthalten. Darüberhinaus können in den Kohlenwasserstoffresten auch übliche Heteroatome, wie etwa Stickstoff, Sauerstoff, Phosphor, Schwefel, Fluor, Chlor, Brom oder auch Iod enthalten sein. Die organischen Reste X und Y besitzen üblicherweise 35 Molmassen bis etwa 600 g/mol. Im Einzelfall können die Molmassen der Reste X und Y jedoch auch höher sein.

Bevorzugte organische Reste X und Y enthalten gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste, in welchen sowohl 40 -Hal, d.h. Chlor oder Brom, als auch H-C≡C- direkt an die gesättigten oder ungesättigten carbo- oder heterocyclischen Reste gebunden sind.

Insbesondere entspricht X einem Rest der Formel IIIa  
45



und Y einem Rest der Formel IIb

$$-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_{n'}-Y^2-P^2 \quad (\text{IIb}),$$

5 in welchen

10  $P^1, P^2$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1-C_{12}$ -Alkyl, eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder ein Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt,

oder

15  $P^1$  und/oder  $P^2$  entsprechen jeweils einem Rest  $P^1'$  und/oder  $P^2'$ , welcher eine unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppe bezeichnet, die zu den entsprechenden polymerisierbaren oder zur Polymerisation geeigneten Gruppen  $P^1$  und/oder  $P^2$  oder den Resten  $P^1$  und/oder  $P^2$ , welche eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe tragen, umgesetzt 20 werden können,

25  $Y^1, Y^2, Y^3, Y^4$  unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung,  $-O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, -(R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O-$  oder  $-(R)N-CO-N(R)-$ ,

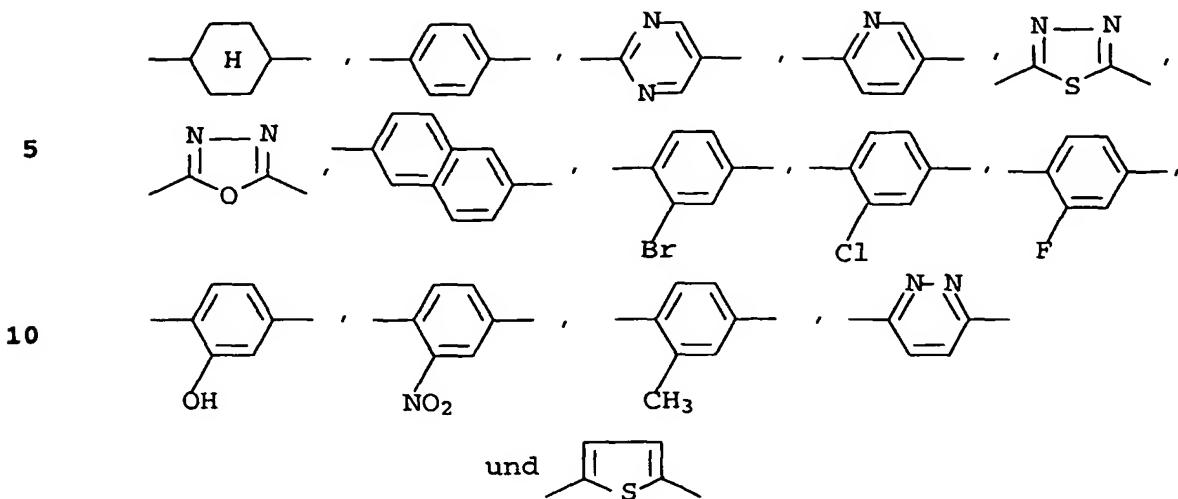
30  $R$  unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung in  $Y^1$  bis  $Y^4$ ,  $B^1$  und  $B^2$  Wasserstoff oder  $C_1-C_4$ -Alkyl,

35  $A^1, A^2$  unabhängig voneinander Spacer mit ein bis 30 Kohlenstoffatomen,

40  $T^1, T^2, T^3, T^4$  unabhängig voneinander zweiwertige gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste und  $m', m, n', n$  unabhängig voneinander 0 oder 1 bedeuten.

Als Reste  $T^1$  bis  $T^4$  in den Formeln IIa und IIb kommen insbesondere solche ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus

5



in Betracht.

Für P<sup>1</sup> und P<sup>2</sup> in Formel I sind als C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl verzweigte oder unverzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylketten zu nennen, beispielsweise Methyl,

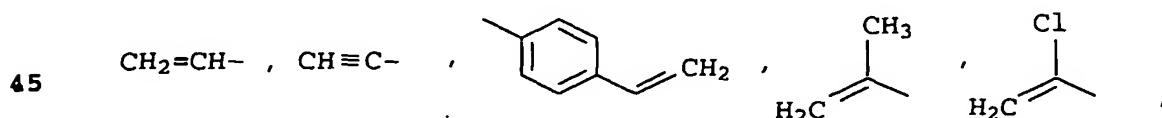
20 Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl, 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, n-Hexyl, 1,1-Dimethylpropyl, 1,2-Dimethylpropyl, 1-Methylpentyl, 2-Methylpentyl, 3-Methylpentyl, 4-Methylpentyl, 1,1-Dimethylbutyl, 1,2-Dimethylbutyl, 1,3-Dimethylbutyl, 2,2-Dimethylbutyl, 2,3-Dimethylbutyl, 3,3-Dimethylbutyl, 1-Ethylbutyl, 2-Ethylbutyl, 1,1,2-Trimethylpropyl, 1,2,2-Trimethylpropyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, n-Heptyl, n-Octyl, 2-Ethylhexyl, n-Nonyl, n-Decyl, n-Undecyl und n-Dodecyl.

30

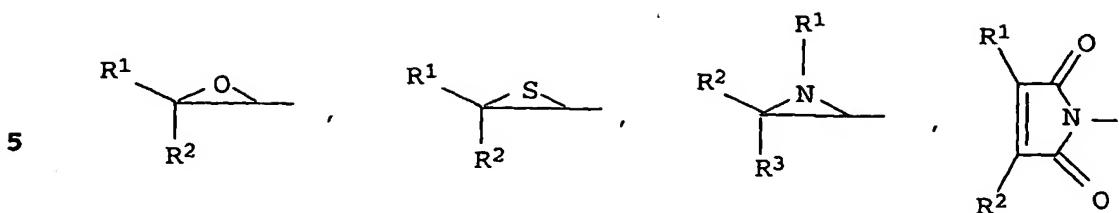
Bevorzugtes Alkyl für P<sup>1</sup> und P<sup>2</sup> sind die verzweigten oder unverzweigten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylketten, wie etwa Methyl, Ethyl, n-Propyl, 1-Methylethyl, n-Butyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl, 1,1-Dimethylethyl, n-Pentyl, 1-Methylbutyl, 2-Methylbutyl, 3-Methylbutyl,

35 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl und n-Hexyl.

Als polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder als Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt (nachfolgend werden solche Gruppen 40 oder Reste auch einfach als "reaktive Reste" bezeichnet), kommen für P<sup>1</sup> und P<sup>2</sup> insbesondere in Frage:



6



$-N=C=O$ ,  $-N=C=S$ ,  $-O-C\equiv N$ ,  $-COOH$ ,  $-OH$  oder  $-NH_2$ ,

10 wobei die Reste  $R^1$  bis  $R^3$  gleich oder verschieden sein können und Wasserstoff oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl, wie Methyl, Ethyl, n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl oder tert.-Butyl bedeuten.

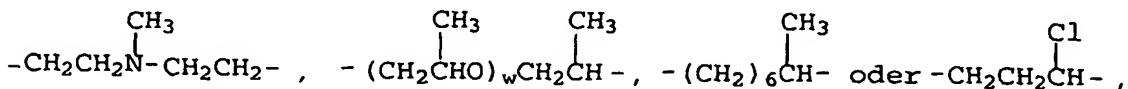
Als polymerisierbare Gruppe für  $P^1$  und  $P^2$  ist insbesondere der  
15 Acrylat-, Methacrylat- sowie der Vinylrest hervorzuheben.

Als  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl für  $R$  in den unter den verknüpfenden Einheiten  $Y^1$  bis  $Y^4$  und  $B^1$ ,  $B^2$  aufgeführten Gruppen  $-CO-N(R)-$ ,  $-(R)N-CO-$ ,  
- $O-CO-N(R)-$ ,  $-(R)N-CO-O-$  und  $-(R)N-CO-N(R)-$  kommen Methyl, Ethyl,  
20 n-Propyl, iso-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl und tert.-Butyl in Betracht. Sofern in einer der Einheiten  $Y^1$  bis  $Y^4$  und  $B^1$ ,  $B^2$  ein oder zwei Reste  $R$  vorliegen, können gegebenenfalls in den übrigen Einheiten vorhandene Reste  $R$  gleich oder verschieden sein. Ebensolches gilt für den Fall, dass in einer Einheit zwei  
25 Reste  $R$  vorliegen.

Als Spacer  $A^1$  und  $A^2$  kommen alle dem Fachmann für diesen Zweck bekannten Gruppen in Betracht. Die Spacer enthalten in der Regel ein bis 30, vorzugsweise ein bis 12, besonders bevorzugt ein bis  
30 sechs Kohlenstoffatome und bestehen aus vorwiegend linearen aliphatischen Gruppen. Sie können in der Kette, z.B. durch nicht benachbarte Sauerstoff- oder Schwefelatome oder Imino- oder Alkyl-iminogruppen, wie beispielsweise Methylinimino gruppen, unterbrochen sein. Als Substituenten für die Spacerkette kommen Fluor, Chlor,  
35 Brom, Cyan, Methyl und Ethyl in Betracht.

Repräsentative Spacer sind beispielsweise:

$-(CH_2)_u-$ ,  $-(CH_2CH_2O)_vCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2SCH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2-$ ,  
40



45

wobei u, v und w ganzzahlige Werte annehmen und u für 1 bis 30, vorzugsweise 1 bis 12, v für 1 bis 14, vorzugsweise 1 bis 5, und w für 1 bis 9, vorzugsweise 1 bis 3, steht.

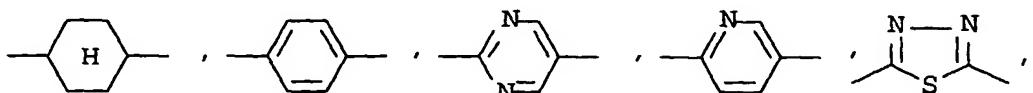
5 Bevorzugte Spacer sind Ethylen, Propylen, n-Butylen, n-Pentylen und n-Hexylen.

Bei den Resten T<sup>1</sup> bis T<sup>4</sup> handelt es sich um Ringsysteme, welche durch Fluor, Chlor, Brom, Cyan, Hydroxy, Formyl, Nitro,

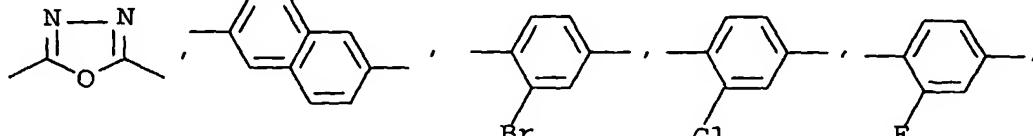
10 C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkoxy carbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Mono-alkylaminocarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyl, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyloxy oder C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-Alkylcarbonyl amino substituiert sein können.

Bevorzugte Reste T<sup>1</sup> bis T<sup>4</sup> sind:

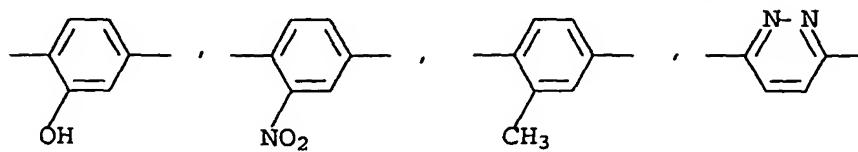
15



20



25



und .

30

Sofern die reaktiven Reste P<sup>1</sup> und/oder P<sup>2</sup> unter den Umsetzungsbedingungen nicht stabil sind, kann auch von Edukten

P<sup>1</sup>'-Y<sup>1</sup>-(A<sup>1</sup>-Y<sup>3</sup>)<sub>m</sub>'-(T<sup>1</sup>-B<sup>1</sup>-) <sub>m</sub>-T<sup>3</sup>-Hal und/oder

35

H-C≡C-T<sup>4</sup>-(B<sup>2</sup>-T<sup>2</sup>-) <sub>n</sub>-(Y<sup>4</sup>-A<sup>2</sup>) <sub>n</sub>'-Y<sup>2</sup>-P<sup>2</sup>'

ausgegangen werden, in welchen die Reste P<sup>1</sup>' und/oder P<sup>2</sup>' unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppen bezeichnen,

40 wobei letztere dann in einem Folgeschritt zu den entsprechenden reaktiven Resten P<sup>1</sup> und/oder P<sup>2</sup> umgesetzt oder durch diese substituiert werden können.

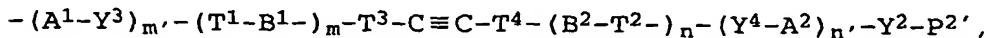
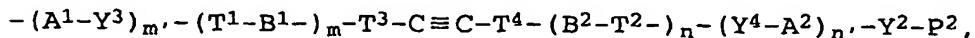
Somit sind beispielsweise Verbindungen, welche dem Aufbau

45

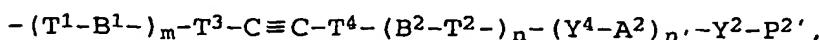
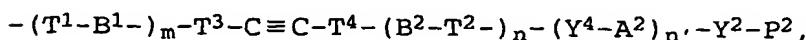
P<sup>1</sup>'-Y<sup>1</sup>-(A<sup>1</sup>-Y<sup>3</sup>)<sub>m</sub>'-(T<sup>1</sup>-B<sup>1</sup>-) <sub>m</sub>-T<sup>3</sup>-C≡C-T<sup>4</sup>-(B<sup>2</sup>-T<sup>2</sup>-) <sub>n</sub>-(Y<sup>4</sup>-A<sup>2</sup>) <sub>n</sub>'-Y<sup>2</sup>-P<sup>2</sup>'

entsprechen, als direkte Produkte des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens anzusehen.

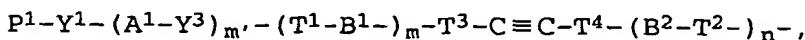
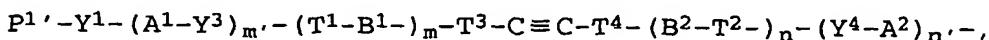
Aufgrund retrosynthetischer Überlegungen kann es auch sinnvoll  
5 sein, den Fragmenten



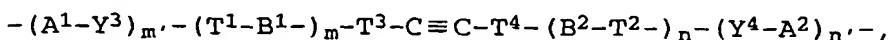
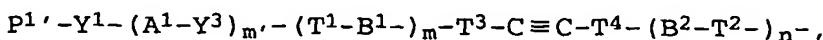
10



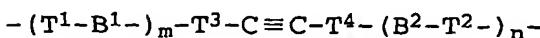
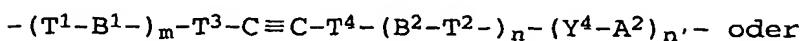
15  $P^1 - Y^1 - (A^1-Y^3)_m - (T^1-B^1-)_m - T^3 - C \equiv C - T^4 - (B^2-T^2-)_n - (Y^4-A^2)_n, -$ ,



20



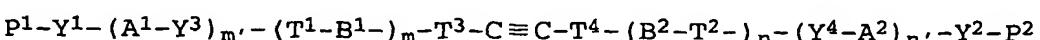
25  $-(A^1-Y^3)_m - (T^1-B^1-)_m - T^3 - C \equiv C - T^4 - (B^2-T^2-)_n, -$ ,



30

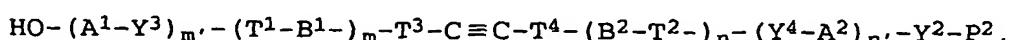
entsprechende Alkinverbindungen nach dem erfindungsgemäßen Verfahren herzustellen, und diese dann in einem oder mehreren Folgeschritten mit den entsprechenden komplementären Verbindungen in die Zielverbindungen

35



zu überführen.

40 Den zuvor gezeigten Fragmenten entsprechen dann beispielsweise Verbindungen wie



45  $HO - (A^1-Y^3)_m - (T^1-B^1-)_m - T^3 - C \equiv C - T^4 - (B^2-T^2-)_n - (Y^4-A^2)_n, -Y^2-P^2',$

9

HO- $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ - $Y^2-P^2$ ,

HO- $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ - $Y^2-P^2$ ,

5 P<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ -OH,

P<sup>1</sup>'-Y<sup>1</sup>- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ -OH,

P<sup>1</sup>-Y<sup>1</sup>- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n$ -OH,

10

P<sup>1</sup>'-Y<sup>1</sup>- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n$ -OH,

HO- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ -OH,

15

HO- $(A^1-Y^3)_m$ - $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n$ -OH,

HO- $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n$ -OH oder

HO- $(T^1-B^1-)_m-T^3-C\equiv C-T^4-(B^2-T^2-)_n$ -OH.

20

Gemäß der Definition der Reste X und Y in den Formeln IIa und IIb kommen den Variablen in den aufgeführten Verbindungen, entsprechend der Abfolge ihrer Nennung, die Bedeutungen

25 P<sup>1</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = -O-,

P<sup>1</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = -O-,

P<sup>1</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = -O-, m' = 0,

30

P<sup>1</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = -O-, m' = 0,

P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>2</sup> = -O-,

35 P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>2</sup> = -O-,

P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>2</sup> = -O-, n' = 0,

P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>2</sup> = -O-, n' = 0,

40

P<sup>1</sup> = P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = Y<sup>2</sup> = -O-,

P<sup>1</sup> = P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = Y<sup>2</sup> = -O-, n' = 0,

45 P<sup>1</sup> = P<sup>2</sup> = Wasserstoff, Y<sup>1</sup> = Y<sup>2</sup> = -O-, m' = 0 und

## 10

$P^1 = P^2 = \text{Wasserstoff}$ ,  $Y^1 = Y^2 = -O-$ ,  $m' = n' = 0$

zu.

5 Weiter kann anstelle der Hydroxy- beispielsweise auch eine Carboxylgruppe ( $P^1 = \text{Wasserstoff}$  und  $Y^1 = -OCO-$  und/oder  $P^2 = \text{Wasserstoff}$  und  $Y^2 = -COO-$ ) vorliegen. Bei den difunktionellen Verbindungen können desweiteren sowohl Hydroxy- als auch Carboxylgruppen zugegen sein.

10

Diese beispielhaft aufgeführten Hydroxy- bzw. Carbonsäure- bzw. Hydroxy/Carbonsäure-Verbindungen sind wiederum als direkte Produkte des erfindungsgemäßen Herstellverfahrens anzusehen.

15 Die Edukte der Formeln Ia und Ib werden üblicherweise im Molverhältnis von 2:1 bis 1:2 zusammen mit der mindestens einen Metallverbindung und der mindestens einen Base im inerten Lösungsmittel gelöst. Die Herstellung der Lösung erfolgt im Normalfall bei Raumtemperatur, kann jedoch im Einzelfall auch bei darüber oder 20 darunter liegender Temperatur stattfinden.

Die Temperatur bei der eigentlichen Umsetzung unter Einwirkung von Mikrowellenstrahlung ist unkritisch. Üblicherweise findet die Umsetzung bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels statt.

Als Lösungsmittel wird vorzugsweise Dimethylformamid ("DMF"), N-Methylpyrrolidon ("NMP") oder auch eine Mischung aus beiden verwendet. Besonders bevorzugt verwendet man im erfindungsgemäßen 30 Verfahren DMF als Lösungsmittel (bzw. als Suspendiermittel).

Als mindestens eine Base kommt vorzugsweise eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkaliphosphaten und Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminen in Frage, wobei die Alkalicarbonate hervorzuheben sind.

Die Gruppe der geeigneten Basen umfasst insbesondere Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumphosphat, Kaliumphosphat, Trimethyl-, Triethyl- und Triisopropylamin.

40

Besonders bevorzugt verwendet man Kaliumcarbonat.

Im Einzelfall kann auch die Zugabe von Kaliumiodid vorteilhaft für die Umsetzung sein. Ob ein solcher positiver Effekt zu ver- 45 zeichnen ist und in welchen Mengen das Kaliumiodid gegebenenfalls

## 11

zugegeben werden muss, lässt sich dabei leicht durch Vorversuche ermitteln.

Die Leistung der verwendeten Mikrowellenstrahlungsquelle liegt üblicherweise bei einigen zehn bis einigen hundert Watt und ist dem Volumen des Reaktionsansatzes anzupassen. Die geeignete Dimensionierung der Strahlungsquelle ist dem Fachmann üblicherweise bekannt und/oder lässt sich durch Vorversuche leicht ermitteln.

10 Die Aufarbeitung und Reinigung der erhaltenen Alkinverbindungen erfolgt nach üblichen Methoden der organischen Synthese.

Beispiele:

15 Für die nachfolgend beschriebenen Versuche wurden verwendet:

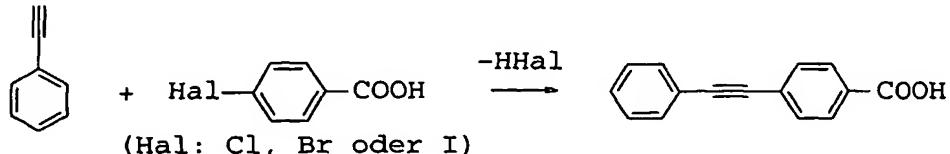
Substanz	Bezugsquelle	Reinheit
4-Chlorbenzoësäure	Fa. Acros	>99%
20 4-Brombenzoësäure	Fa. Merck	>99%
4-Iodbenzoësäure	Fa. EMKA-Chemie	>99%
Phenylacetylen	Fa. Aldrich	>98%
Kupfer(I) iodid	Fa. Merck	>99%
25 Triphenylphosphin	Fa. Merck	>99%
Kaliumcarbonat (gemahlen)	Fa. Merck	>99,9%
Dimethylformamid ("DMF")	Fa. BASF	>99%
30 Kaliumiodid	Fa. J.T.Baker	>99%

30

Versuchsdurchführung:

Allgemeine Reaktionsgleichung:

35



40

5 mmol 4-Halogenbenzoësäure (Halogen: Chlor, Brom oder Iod), 7,5 mmol Phenylacetylen, 0,5 mmol Kupfer(I) iodid, 1,0 mmol Triphenylphosphin, 7,5 mmol Kaliumcarbonat und 10 ml DMF wurden unter Argonatmosphäre in einem mit Magnetrührer versehenen 100-ml-Vierhalskolben vorgelegt, innerhalb von 5 min auf eine Temperatur von 155°C erhitzt und für die Dauer von 20 min bei Rückfluss der maximalen Strahlungsleistung eines Mikrowellengeräts (MLS-Ethos 1600;

## 12

ungepulst; Magnetronfrequenz 2450 MHz; maximale Leistung 375 W) ausgesetzt.

Zur Aufarbeitung wurde der Feststoff (im Wesentlichen Kaliumcar-  
5 bonat) abfiltriert, mit 100 ml Dichlormethan nachgewaschen und die erhaltene Lösung dreimal mit je 50 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumchlorid-Lösung extrahiert. Es erfolgte Trocknung der Dichlormethan-Lösung über Natriumsulfat und abschließende Entfernung des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer.

10

Zu Vergleichszwecken wurden auch Versuche unter Zugabe von 0,5 mmol Kaliumiodid durchgeführt. Die Mengen der übrigen eingesetzten Substanzen blieben unverändert; ebenso erfolgte die Versuchsführung und Aufarbeitung völlig analog zum vorher Beschriebenen.

15

Ergebnisse:

Die Versuchsergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

20

Beispiel	Ausbeute (% d.Th.)	Kaliumiodid- zugabe	4-Halogen- benzoësäure Halogen=
1 (Vergleich)	33,0	-	I
2	74,4	-	Cl
3	56,5	+	Cl
4	54,5	-	Br
5	38,6	+	Br

30

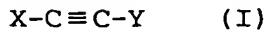
Im Falle der Verwendung von 4-Iodbenzoësäure (Beispiel 1 (Vergleich)) wurde die mit Abstand geringste Ausbeute, im Falle der Verwendung von 4-Brom- und insbesondere 4-Chlorbenzoësäure (Beispiele 4 und 5 bzw. 2 und 3) wurden dagegen deutlich höhere Ausbeuten an gewünschter Zielverbindung erhalten. In den hier durchgeführten Versuchen wurde bei Zusatz von Kaliumiodid (Beispiele 3 und 5) eine Verschlechterung gegenüber der Kaliumiodid-freien Versuchsführung (Beispiele 2 und 4) festgestellt. Denkbar ist jedoch, dass im Einzelfall die Zugabe von Kaliumiodid eine vorteilhafte Wirkung mit sich bringen kann.

40

45

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von organischen Alkinverbindungen  
5 der Formel I



durch Umsetzung von organischen Halogenverbindungen der For-  
10 mel Ia



15 mit organischen terminalen Alkinverbindungen der Formel Ib  
15



wobei X und Y gleiche oder verschiedene organische Reste be-  
deuten,

20 in inerten Lösungsmitteln unter Einwirkung von Mikrowellen-  
strahlung,

25 in Gegenwart mindestens einer Metallverbindung und mindestens  
einer Base,

dadurch gekennzeichnet, dass Hal für Chlor oder Brom steht.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in  
30 Gegenwart mindestens einer Metallverbindung durchgeführt

wird, welche ein Metall ausgewählt aus der Gruppe bestehend  
aus Magnesium, Calcium, Strontium, Barium, Titan, Zirkonium,  
Hafnium, Eisen, Ruthenium, Osmium, Kobalt, Rhodium, Iridium,  
Nickel, Palladium, Platin, Kupfer, Silber, Gold, Zink, Cad-  
35 mium und Quecksilber enthält.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass es in  
Gegenwart einer Kupferverbindung durchgeführt wird.

40 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, da-  
durch gekennzeichnet, dass X und Y gleiche oder verschiedene  
gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Re-  
ste enthaltende organische Reste bedeuten, in welchen sowohl  
-Hal als auch  $H-C\equiv C-$  direkt an die gesättigten oder ungesät-  
45 tigten carbo- oder heterocyclischen Reste gebunden sind.

## 14

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass

X einem Rest der Formel IIIa

5

$$P^1-Y^1-(A^1-Y^3)_{m'}-(T^1-B^1-)_m-T^3- \quad (IIIa)$$

und

10 Y einem Rest der Formel IIIb

$$-T^4-(B^2-T^2-)_n-(Y^4-A^2)_n-Y^2-P^2 \quad (IIIb)$$

15 entspricht, in welchen bedeuten

15

P<sup>1</sup>, P<sup>2</sup> unabhängig voneinander Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkyl, eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe oder ein Rest, welcher eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe trägt,

20

oder

25

P<sup>1</sup> und/oder P<sup>2</sup> entsprechen jeweils einem Rest P<sup>1</sup>' und/oder P<sup>2</sup>', welcher eine unter den Umsetzungsbedingungen stabile Vorläufergruppe bezeichnet, die zu den entsprechenden polymerisierbaren oder zur Polymerisation geeigneten Gruppen P<sup>1</sup> und/oder P<sup>2</sup> oder den Resten P<sup>1</sup> und/oder P<sup>2</sup>, welche eine polymerisierbare oder zur Polymerisation geeignete Gruppe tragen, umgesetzt oder durch diese substituiert werden können,

30

Y<sup>1</sup>, Y<sup>2</sup>, Y<sup>3</sup>, Y<sup>4</sup> unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, -(R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O- oder -(R)N-CO-N(R)-,

35

B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> unabhängig voneinander eine chemische Einfachbindung, -C≡C-, -O-, -S-, -CO-, -CO-O-, -O-CO-, -CO-N(R)-, -(R)N-CO-, -O-CO-O-, -O-CO-N(R)-, -(R)N-CO-O- oder -(R)N-CO-N(R)-,

40

R unabhängig voneinander und unabhängig von der jeweiligen Bedeutung in Y<sup>1</sup> bis Y<sup>4</sup>, B<sup>1</sup> und B<sup>2</sup> Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl,

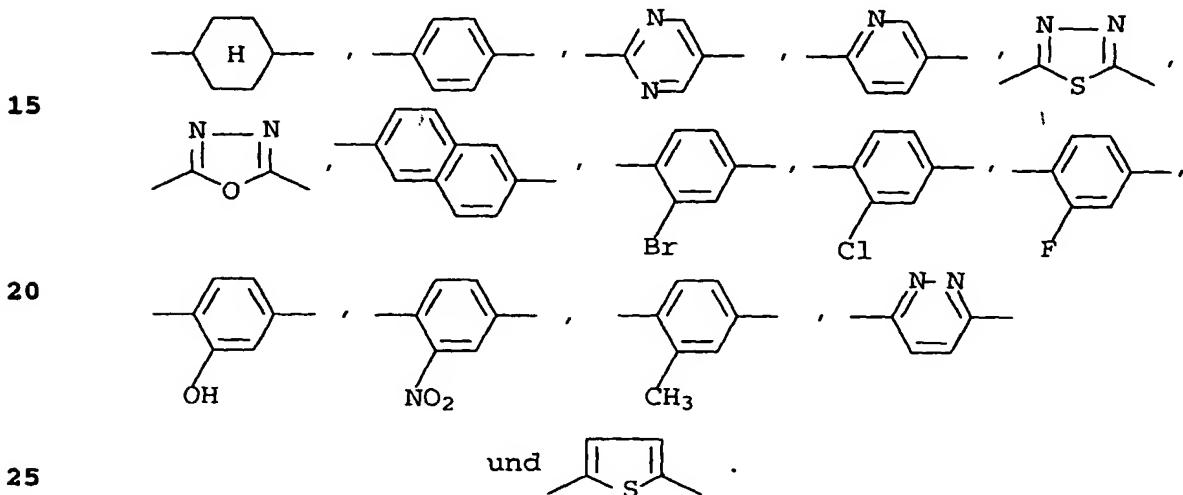
45

## 15

$A^1$ ,  $A^2$  unabhängig voneinander Spacer mit ein bis 30 Kohlenstoffatomen,

5  $T^1$ ,  $T^2$ ,  $T^3$ ,  $T^4$  unabhängig voneinander zweiwertige gesättigte oder ungesättigte carbo- oder heterocyclische Reste und  $m'$ ,  $m$ ,  $n'$ ,  $n$  unabhängig voneinander 0 oder 1.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die 10 Reste  $T^1$  bis  $T^4$  in den Formeln IIa und IIb ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus



7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes Lösungsmittel Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidon oder eine Mischung aus 30 beiden verwendet wird.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass als inertes Lösungsmittel Dimethylformamid verwendet wird.

35 9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als mindestens eine Base eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Alkalicarbonaten, Alkaliphosphaten und Tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl)aminen verwendet 40 wird.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass als Base mindestens ein Alkalicarbonat verwendet wird.

45

**16**

11. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, da-  
durch gekennzeichnet, dass als Base Kaliumcarbonat verwendet  
wird.

**5****10****15****20****25****30****35****40****45**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP03/04288

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C2/86 C07C15/54

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 97 43230 A (LARHED MATS ; HALLBERG ANDERS (SE); LABWELL AB (SE); LINDEBERG GUNN) 20 November 1997 (1997-11-20) Tabelle 1, Einträge 1-4; Seite 14, letzter Absatz - Seite 15, Zeile 3 -----	1-11
Y	EP 0 284 237 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 28 September 1988 (1988-09-28) examples 1-9 -----	1-11

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

7 July 2003

Date of mailing of the international search report

15/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kleidernigg, O

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 03/04288

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 9743230	A	20-11-1997		SE 509731 C2		01-03-1999
				AU 723303 B2		24-08-2000
				AU 2920197 A		05-12-1997
				DE 69703543 D1		21-12-2000
				DE 69703543 T2		31-05-2001
				DK 901453 T3		14-05-2001
				EP 0901453 A1		17-03-1999
				ES 2154044 T3		16-03-2001
				JP 2000510145 T		08-08-2000
				SE 9603913 A		14-01-1998
				WO 9743230 A1		20-11-1997
				US 6136157 A		24-10-2000
EP 0284237	A	28-09-1988		CA 1297484 C		17-03-1992
				EP 0284237 A1		28-09-1988
				HU 48188 A2		29-05-1989
				JP 1006221 A		10-01-1989
				US 4871868 A		03-10-1989

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationaler Aktenzeichen  
PCT/EP 03/04288

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 7 C07C2/86 C07C15/54

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 7 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 97 43230 A (LARHED MATS ; HALLBERG ANDERS (SE); LABWELL AB (SE); LINDEBERG GUNN) 20. November 1997 (1997-11-20) Tabelle 1, Einträge 1-4; Seite 14, letzter Absatz - Seite 15, Zeile 3 ----	1-11
Y	EP 0 284 237 A (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 28. September 1988 (1988-09-28) Beispiele 1-9 -----	1-11

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem Internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- \*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem Internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kolidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- \*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- \*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- \*&\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des Internationalen Recherchenberichts

7. Juli 2003

15/07/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kleidernigg, O

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/04288

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9743230	A	20-11-1997	SE	509731 C2		01-03-1999
			AU	723303 B2		24-08-2000
			AU	2920197 A		05-12-1997
			DE	69703543 D1		21-12-2000
			DE	69703543 T2		31-05-2001
			DK	901453 T3		14-05-2001
			EP	0901453 A1		17-03-1999
			ES	2154044 T3		16-03-2001
			JP	2000510145 T		08-08-2000
			SE	9603913 A		14-01-1998
			WO	9743230 A1		20-11-1997
			US	6136157 A		24-10-2000
<hr/>						
EP 0284237	A	28-09-1988	CA	1297484 C		17-03-1992
			EP	0284237 A1		28-09-1988
			HU	48188 A2		29-05-1989
			JP	1006221 A		10-01-1989
			US	4871868 A		03-10-1989